

DOI:

UOT: 615.06:615.277.3

SİKLOFOSFAMİD VƏ DOKSORUBİSİNİN DİŞİ AĞ SIÇOVULLARIN REPRODUKTİV FUNKSİYASINA TƏSİRİNİN TƏDQIQI

Heybətova M.F.

Azərbaycan Tibb Universiteti. Farmakologiya kafedrası.

Bakı, Azərbaycan

Müəssisənin ünvanı: AZ 1022 Azərbaycan, Bakı şəhəri, Ə.Qasımzadə küçəsi 14

Müəllifin elektron poçt ünvanı: milaheybetli@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9837-9570>

Açar sözlər: siklofosfamid, doksorubisin, hamiləlik, anomaliya, diri doğulma

Giriş. Hamiləlik zamanı onkoloji xəstəliklərin inkişafı çox nadir rast gəlinən, hər 1000 nəfər hamilə qadıncından təxminən birində təsadüf edən hallardan biridir [1,2,3]. Son onillikdə bu göstəricinin artdığı qeyd edilir. Aparılmış çoxsaylı tədqiqatlar nəticəsində sübuta yetirilmişdir ki, hamiləlik fonunda onkoloji xəstəliklərə daha çox inkişaf etmiş ölkələrin qadınlarda rast gəlinir [4,5,6]. Uzun illər bir sıra dövlətlərdə belə hesab edilirdi ki, onkoloji xəstəliyi olan hamilə qadınlar üçün doğru yanaşma hamiləliyinin sonlandırılmasıdır [7,8,9]. Bundan sonra onkoloji xəstəlikdən yaxşı müalicə olunub, sonra hamiləlik tövsiyə olunurdu. Müasir elmi tədqiqatlar onkoloji xəstəlikdən əziyyət çəkən və sitostatiklərlə müalicə almış hamilə qadınlarda, sağlam hamilə qadınla müqayisədə proqnozun pis olacağı barədə məlumatların həqiqəti əks etdirmədiyini göstərir [8,9,10]. Bəzi alimlərin apardıqları tədqiqatlarda hətta sitostatiklərlə müalicə alan hamilə qadınlarda hamiləliyi fəsadsız başa çata bilər. Belə hamilə qadınları onkoloqlarla ginekoloqlar birlikdə nəzarətə götürüb müalicəni dölə zərər yetirmədən davam etdirib və hamiləliyi müvəffəqiyyətlə

sona çatdırılmasına nail olurlar [1,2,3].

Hamiləlik vaxtı ən çox rast gəlinən və reproduktiv dövr üçün xarakterik olan onkoloji xəstəliklərdən olan süd vəzi xərçənginə üç min qadıncından birində, uşaqlıq boynu xərçənginə iki min qadıncından birində, yumurtalıqların xərçənginə on min qadıncından birində, leykoza yüz altmış yeddi min beş yüz qadıncından birində, limfomaya min qadıncından birində, melanomaya min qadıncından birində, kolorektal xərçəngə on üç min qadıncından birində rast gəlinir [1,4,11,12].

Praktik təbabətdə əsas məsələlərdən birinin sağlam qadınlarda hamilə olmalarının təmin olunmasıdır, digər tərəfdən onkologiyadan əziyyət çəkən ailə planlaşdıran qadınlarda müalicəsinin dölə zərər yetirmədən düzgün aparılmasının vacib olması bütün dövrlərdə prioritet məsələ olaraq qalmaqdadır [1,13,14]. Bu zaman alimləri düşündürən suallardan biri belə formalaşır. Hamiləliyi, yoxsa ananımı qorumaq. Elə bir müalicə metodu seçilməlidir ki, ananı da, dölü də qorumaq şərti ilə xəstəliyi müalicə etmək mümkün olsun [1,2,3].

Onkoloji xəstəlikdən əziyyət çəkən hamilə qadınlarda müalicəsində əsasən sitostatiklər qrupundan olan dərman maddələrinə və antimikrob təsirli şiş əleyhinə dərman maddələrinə böyük üstünlük verilir.

Hamilələrə təyin olunmuş kimyəvi terapiya şiş hüceyrələrinin bölünüb çoxalmasının qarşısını almaqla yanaşı, dölnün hüceyrələrinin də həm inkişafının, həm də çoxalmasının qarşısını ala bilir [8,9,15]. Apardığımız müalicənin nəticəsində də bətdaxili inkişafda pozulmalar inkişaf edə bilir ki, bu da sonda eybəcərliklə və xüsusi qüsurlarla doğulmalara səbəb ola bilər. Məhz buna görə də sitostatiklər qrupundan olan siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda və birlikdə müalicə məqsədilə istifadəsi fonunda eksperimentdə hamiləliyin baş verməsi, gedişi, yeni doğulmuş balalarda teratogen təsir effektləri tədqiq etdik.

İşin məqsədi. Apardığımız tədqiqatın əsas məqsədi sitostatiklər qrupundan olan siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda və birlikdə müalicə məqsədilə istifadəsi fonunda dişi ağ siçovullarda hamiləliyin baş verməsi, gedişi, yeni doğulmuş balalarda teratogen təsir effektinə malik əlamətləri tədqiq etməkdən ibarətdir.

Materialların və tədqiqat metodları. Tədqiqatlar Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi Araşdırmalar Mərkəzinin vivariumunda yetişdirilmiş, çəkisi 180-200 q olan 66 baş xətti bəlli olmayan dişi ağ siçovul üzərində aparılmışdır. Heyvanlar 7 qrupa bölünmüşdür. Nəzarət qrupunda 6, təcrübə qruplarında isə hər qrupda 10 dişi siçovuldan istifadə olunmuşdur. 1-ci təcrübə qrupu dişilərə 1 həftə müddətində siklofosfamidin 10mq/kq, ikinci qrupa 20mq/kq dozası (Rusiya Federasiyası), üçüncü qrupa doksorubisinin 2,5mq/kq, dördüncü qrupa 5mq/kq (Almaniya), beşinci qrupa siklofosfamid 10mq/kq, 2,5mq/kq dozada doksorubisin, 6-cı qrupa siklofosfamid 20mq/kq, doksorubisin 5mq/

kq dozada birlikdə qarındaxili inyeksiya olunmuş və bundan sonra həmin dişi siçovullar 1:2 nisbətində intakt erkək ağ siçovullarla eyni qəfəsə salınmışdır. Heyvanlar mayalanma baş verənə qədər bir yerdə saxlanılmışdır. Bundan sonra erkəklər dişilərdən ayrılmışdır.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqatlar Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi Araşdırmalar Mərkəzinin vivariumunda yetişdirilmiş, çəkisi 180-200 q olan 66 baş xətti bəlli olmayan dişi ağ siçovul üzərində aparılmışdır. Heyvanlar 7 qrupa bölünmüşdür. Nəzarət qrupunda 6, təcrübə qruplarında isə hər qrupda 10 dişi siçovuldan istifadə olunmuşdur. 1-ci təcrübə qrupu dişilərə 1 həftə müddətində siklofosfamidin 10mq/kq, ikinci qrupa 20mq/kq dozası (Rusiya Federasiyası), üçüncü qrupa doksorubisinin 2,5mq/kq, dördüncü qrupa 5mq/kq (Almaniya), beşinci qrupa siklofosfamid 10mq/kq, 2,5mq/kq dozada doksorubisin, 6-cı qrupa siklofosfamid 20mq/kq, doksorubisin 5mq/kq dozada birlikdə qarındaxili inyeksiya olunmuş və bundan sonra həmin dişi siçovullar 1:2 nisbətində intakt erkək ağ siçovullarla eyni qəfəsə salınmışdır. Heyvanlar mayalanma baş verənə qədər bir yerdə saxlanılmışdır. Bundan sonra erkəklər dişilərdən ayrılmışdır.

Hamiləliyin baş verməsini dişi siçovulların vaginal möhtəviyyatından hazırlanmış yaxmada spermatozoidlərin aşkar olunması və bundan 1 həftə sonra heyvanların bədən çəkisində baş verən artımla təsdiqlənmişdir.

Hamilə dişi siçovulların monitorinqi aparılıb, hamiləliyin gedişi və doğulan siçovulların qiymətləndirilməsi vizual müşahidə ilə qiymətləndirilib. Elmi tədqiqat zamanı heyvanların mühafizəsi ilə bağlı

Avropa Parlamentinin və Avropa İttifaqının qaydalarına əməl edilmişdir [16].

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri müasir tövsiyələr nəzərə alınmaqla Styudentin parametrik və Uilkokson Manna Uitninin qeyri-parametrik kriteriyalarından istifadə olunmaqla statistik təhlil olunmuşdur. Qruplardakı göstəricilər variasion sıraya düzülmüş və hər bir variasion sıra üçün orta hesabi göstərici (M), bu göstəricinin standart xətası (m), minimal (min) və maksimal (max) qiymətləri hesablanmışdır. Alınmış nəticələrin qrup və yarımqruplarda müqayisəsi və dürüstlüyünün təyini üçün Uilkoksonun (Manna - Uitni) qeyri-parametrik kriteriyası təyin edilmişdir.

Nəticələr Microsoft Excel (Office-2010) statistik proqramından istifadə etməklə işlənmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Apardığımız tədqiqatların alınmış nəticələrini təhlil edərək belə qənaətə gəlirik ki, siklofosfamid və doksorubisini ayrı-ayrılıqda və birlikdə dozadan asılı olaraq dişi ağ siçovullara bir həftə müddətində təyini fonunda hamilə olmuş siçovullarda həm hamiləliyin baş verməsinə, inkişafında, doğuşun gedişində və xarakterində nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə kəskin fərqlər müşahidə olunmuşdur [17,18]. Belə ki, siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda təkrar təyini fonunda dişilərdən törənən yeni nəslin sayına və anatomik göstəricilərinə gəldikdə məlum olmuşdur ki, siklofosfamidin 10mq/kq dozasının təyini fonunda doğulan balaların sayı nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə 83,4% statistik dürüst azalmışdır ($p < 0,001$). Belə ki, nəzarət qrupunda 60 bala doğulduğu halda 10mq/kq dozada siklofosfamidin təyini

fonunda hamilə olmuş siçovullardan 10 bala doğulmuşdur. Siklofosfamidin 10mq/kq dozada təyini fonunda hamilə olmuş siçovullardan doğulan balaların içərisində diri doğulmuş balaların sayı 4, ölü doğulan balaların sayı isə 6 olmuşdur. Beləliklə siklofosfamidin 10mq/kq dozasının təkrar təyini fonunda hamilə olmuş siçovullardan alınmış nəticələri nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisəli təhlil etdikdə nəticələr arasında ciddi statistik əhəmiyyətli fərqin olduğunu aşkara çıxarmağa imkan vermişdir. Yeni doğulmuş balalar arasında cins fərqinə diqqət yetirdikdə məlum olmuşdur ki, doğulmuş 10 baladan 3-ü erkək, 7-si isə dişi olmuşdur. Yeni doğulmuş balaların keyfiyyət göstəricilərində ciddi geriçalma halları müşahidə olunmuşdur. Belə ki, yeni doğulmuş balalarda qulaq seyvanının açılması müddəti 3,7 dəfə geri qalmışdır. Nəzarət qrupu balalarda qulaq seyvanının açılması 1,9 günə baş verirdisə, 10mq/kq dozada siklofosfamidin təyini fonunda doğulmuş balalarda qulaq seyvanının açılması 5,2 günə baş vermişdir. Eyni istiqamətli ləngimə tük örtüyünün əmələ gəlməsində də müşahidə olunmuşdur. Belə ki, nəzarət qrupu balalarda tük örtüyünün əmələ gəlməsi 5,3 günə baş verirsə, sitostatik almış qrupda doğulmuş balalarda bu müddət 8,1 gün olmuşdur. Siklofosfamidin 10mq/kq dozada təyini fonunda hamilə olmuş siçovullardan doğulmuş balalarda əks geotaksis reaksiya müşahidə olunmamışdır ki, bu da həmin heyvanlarda əzələ qüvvəsində olan ümumi zəifliklə bağlıdır. Siklofosfamidin 10mq/kq dozada təyini fonunda hamilə olmuş siçovullardan doğulmuş bütün balalarda anomaliya müşahidə olunmuşdur.

Siklofosfamidin 20mq/kq dozasının

dişi siçovullara təkrar təyini fonunda onları 1:2 nisbətində erkək siçovullarla eyni qəfəsə yerləşdirdikdə məlum olmuşdur ki, bu dozada dərman qəbul etmiş heç bir siçovulda baxmayaraq ki, bəzi siçovulların

uşaqlıq yolundan spermatozoidlər aşkar olunmuşdur, amma hamiləlik müşahidə olunmadı. Apardığımız tədqiqatların alınmış nəticələri cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl.

Siklofosfamid və doksorubisinin ayrı-ayrılıqda və birlikdə dişi siçovullara dozadan asılı olaraq təkrar təyini fonunda doğulan nəslin kəmiyyət və anatomik göstəricilərin. (M±m)

Göstəricilər	Nəzarət qrupunun dişilərindən doğulan nəsil n=6	Siklofosfamid 10mq/kq doğulan nəsil n=10	Siklofosfamid 20mq/kq doğulan nəsil n=10	Doksorubisin 2,5mq/kq doğulan nəsil n=10	Doksorubisin 5mq/kq doğulan nəsil n=10	Siklofosfamid 10mq/kq+doksorubisin 2,5mq/kq doğulan nəsil n=10	Siklofosfamid 20mq/kq+doksorubisin 5mq/kq doğulan nəsil n=10
Balaların ümumi sayı	60	10*** (83,4%)	-	12*** (-80%)	4*** (93,4%)	-	-
Diri doğulan balaların sayı	60	4*** (40%)	-	5*** (41,6%)	-	-	-
Ölü doğulan balaların sayı	-	6 (60%)	-	7** (58,3%)	4	-	-
Erkək cinsli balaların sayı	30	3 (30%)	-	3* (25%)	1* (25%)	-	-
Dişi cinsli balaların sayı	30	7(70%)	-	9*** (75%)	3*** (75%)	-	-
Qulaq seyvanının açılması	1,9±0,2	5,2 ± 0,03*** (273,6%)	-	4,9±0,19*** (257,8%)	-	-	-
Tük örtüyünün əmələ gəlməsi	5,3±0,19	8,1±0,24** (152,8%)	-	6,9±0,24*** (130,1%)	-	-	-
Əks geotaksis reaksiya	5,9±0,25	-	-	-	-	-	-
Anomaliya ilə doğulan balaların sayı	-	10	-	12	-	-	-

Qeyd: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 kontrol qrupu ilə müqayisədə

Doksozubisinin 2,5 mq/kq dozasının dişi siçovullara bir həftə müddətində təyini fonunda onlardan doğulmuş balalarda olan dəyişiklikləri tədqiq etdikdə məlum oldu ki, doğulmuş balaların sayı 80% statistik dürüst azalaraq 12 olmuşdur. Doğulmuş balaların 5-nin diri, 7-nin isə ölü olduğunu göstərmişdir. Doğulmuş bu balaların 3-ü (25%) erkək, 9-u isə (75%) dişi olmuşdur. Yeni doğulmuş balalarda qulaq seyvanının açılmasında ləngimə müşahidə olunmuşdur. Belə ki, nəzarət qrupu balalarda qulaq seyvanı 1,9 günə açılırdısa, 2,5mq/kq dozada doksozubisin almış qrupdan doğulan balalarda qulaq seyvanının açılması müddəti 2,6 dəfə uzanaraq 4,9 gün olmuşdur. Tük örtüyünün əmələ gəlməsi nəzarət qrupunda 5,3 gün olduğu halda, təcrübə qrupu balalarda bu müddət 2,3 dəfə uzanaraq 6,9 gün olmuşdur. Təcrübə qrupunda yeni doğulmuş balalarda əks geotaksis reaksiya müşahidə olunmamışdır. Yeni doğulmuş bütün balalarda müxtəlif anomaliyalar müşahidə olunmuşdur.

Doksozubisinin 5mq/kq dozasının 1 həftə müddətində dişi siçovullara təyini fonunda hamilə olmuş siçovullarda nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə 93,4% az bala, yəni 4 bala doğulmuşdur. Doğulmuş balaların içərisində diri bala müşahidə olunmamış, balaların hamısı ölü doğulmuşdur. Bu balalardan biri erkək, 3-ü isə dişi olmuşdur.

Siklofosamid ilə doksozubisinin 1 həftə müddətində birlikdə dişi siçovullara təyini fonunda onları erkək siçovullarla 1:2 nisbətində 1 qəfəsə yerləşdirməyimizə baxmayaraq uzunmüddətli müşahidələrimizin nəticəsi olaraq hamiləliyin baş verməməsini müşahidə etdik.

Apardığımız tədqiqatın alınmış rəqəmlərindən belə bir nəticə çıxarmaq olar

ki, dişi heyvanlara bir həftə müddətində təyin edilmiş sitostatiklər yeni törənən nəslin sayında və çəkisində ciddi dəyişiklik törədir. Bu dəyişiklikləri öyrəndiyimiz - ana orqanizminə təsir göstərərək hormonal balansda və cinsi heceyrələrin inkişafında olan ciddi pozulmalara səbəb olması ilə əlaqələndirmək olar. Digər tərəfdən sitostatiklərin uzunmüddətli təsirinə məruz qalmış dişilərdən törəyən balaların antenatal kəmiyyət parametrlərinin nəzarət qrupu balalarından fərqlənməsi müvafiq tədqiqat dərmanlarının dişi cinsi hüceyrələrinə də mənfi təsir göstərdiyini nümayiş etdirmiş olur [9,13,15]. Sitostatiklərin dişi siçovullara təyini fonunda hamiləliyin baş verməsi, gedişində nəzərəcarpacaq ciddi dəyişikliyin inkişaf etməsinə və vizual olaraq doğuş prosesində normadan kənaraçıxmaların əmələ gəlməsinə səbəb olmuşdur. Doğuşdan sonra balalar üzərində aparılmış vizual müşahidə göstərmişdir ki, sitostatik alan bütün qruplarda doğulmuş balaların hamısının zahiri görünüşündə anomaliyanın olması öz təsdiqini tapmışdır. Müvafiq qrup balalarda gözlərin açılması və diş yerlərinin yarılməsi, dişi balalarda uşaqlıq yolunun açılması, erkək balalarda toxumlğun öz yerini tutması kimi fiziki inkişaf parametrlərinin nəzərəcarpacaq gecikməsi diqqəti cəlb etmişdir.

Nəzarət qrupunda ölü doğulmuş balalar olmadığı halda, hər iki sitostatiki ayrı-ayrılıqda almış bütün qruplarda ölü balaların doğulması müşahidə edilmişdir.

Sitostatiklərin dozadan asılı olmayaraq birlikdə təyini zamanı isə ümumiyyətlə hamiləlik müşahidə olunmamışdır.

Ayrı-ayrılıqda hər iki sitostatikin dişi siçovullara uzunmüddətli təyini fonunda doğulmuş balaların bəzilərində kəllə və üz

skeleti simmetrik olmamış, ətraflar, quyruq, göz yuvası, burun dəlikləri, ağız yarığında anomaliya halı qeydə alınmışdır. Bu da tədqiqat dərmanlarının xroniki təyininin dişi siçovullarda istər hormonal dəyişiklik, istərsə də cinsi hüceyrələrdə zədələnmələr əmələ gətirməsi, istərsə də həm anaya göstərdiyi toksiki təsir, həm də yeni törənən nəslə terategen təsir effekti göstərməsi ilə bağlıdır.

Yekun. Beləliklə, siklofosfamid 10mq/kq dozada və doksorubisin hər iki dozada nəzarət qrupunun göstəriciləri ilə müqayisədə hamilə siçovullarda prenatal və postnatal göstəricilərə mənfi təsir göstərir. Siklofosfamidin 20mq/kq dozası ilə, siklofosfamid və doksorubisinin dozadan asılı olaraq birlikdə istifadəsi fonunda eksperimental heyvanlarda hamiləlik müşahidə olunmamışdır ki, bu da həmin dərmanların sitotoksiki təsiri ilə əlaqəlidir.

Onkoloji xəstəliklərdən əziyyət çəkən ailə planlaşdıran qadınlara sitostatik dərman maddələrini təyin edən zaman, onların hamiləlik və döl patologiyaları törətmə ehtimalının yüksək olduğunu və bu kimi dəyişikliklərin əsasında sitostatiklərin DNT, gen səviyyəsində törətdiyi dəyişikliklərin şiş hüceyrələri ilə yanaşı sağlam hüceyrələrə göstərdiyi sitotoksik təsir effektinin əhəmiyyətli rolu,

Mütəmadi olaraq sitostatiklərlə müalicə alan, onkoloji xəstəliklərdən əziyyət çəkən qadınlara ailə planlaşdırdıqları zamanı, sitostatiklərin cinsiyyət hormonlarının qatılığının azalmasına, eksperimentdə hamiləliyin müddətinin qısalmasına, dölün fiziki inkişafdan qalmasına, bətdaxili inkişaf qüsurlarına, yəni terotogen təsirə, eləcə də bətdaxili ölüm hallarına səbəb olması nəzərə alınmalıdır.

Ədəbiyyat siyahısı

1. Əmiraslanov Ə., Qazıyev A., İbrahimov Ə. Onkoloji Ginekologiya / Ə.Əmiraslanov, A.Qazıyev, Ə.İbrahimov – Bakı: Şərq-Qərb ASC Nəşriyyat və Poliqrafiya, – 2024, s. 81-133.
2. Онкология. Под ред. Ш.Х. Ганцева – Москва: ГЭОТАР-Медиа, – 2023, – 704с.
3. Волочаева М.В., Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Влияние противоопухолевого лечения на репродуктивную систему женщин: методы защиты и сохранения функции яичников // Клиническая онкогематология. – 2014, № 2. с. 114-121.
4. Клинические рекомендации. Рак молочной железы [Elektron resurs] – Москва Министерство здравоохранения Российской Федерации, 30 avqust. 2024 URL: http://disuria.ru_ld/12/1279_kr21D05C50MZ.pdf
5. Əmiraslanov Ə., Qazıyev A., İbrahimov Ə. Uşaqlığın Bədxassəli Şişləri / Ə.Əmiraslanov, A.Qazıyev, Ə.İbrahimov – Bakı: Şərq-Qərb ASC Nəşriyyat və Poliqrafiya, – 2022, 100.
6. Əmiraslanov Ə., Qazıyev A., İbrahimov Ə. Yunurtalığın bədxassəli şişləri / Ə.Əmiraslanov, A.Qazıyev, Ə.İbrahimov – Bakı: Şərq-Qərb ASC Nəşriyyat və Poliqrafiya, – 2023, 236 s.
7. Eliyasi D.M. Spermatogenesis Recovery Potentials after Transplantation of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Cultured with Growth Factors in Experimental Azoospermic Mouse Models / D.M.Eliyasi, M.Hemadi, G.Saki [et al.] // Cell J., – 2020, Jan;21(4): – p. 401 - 409. doi: <https://doi.org/10.22074/cellj.2020.6055>.
8. Антонеева, И.И., Тузеева А.Ю., Михеенко А.А. Влияние цитостатиков, вводимых по схеме CAP, на редокс-зависимые процессы в плазме крови вводимых по схеме CAP, на

- крыс с экспериментальным раком яичников.// – Ульяновск: Ульяновский медикобиологический журнал. – 2015. №1. – с. 119-123.
9. Асанов М.А. Комплексная оценка субхронического низкодозового воздействия доксорубина на модели крыс линии Wistar / М.А.Асанов, А.О.Поддубняк, Р.А.Мухамадияров, [и др.] // – Томск: Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024; №4. – с. 171-179. doi: https://doi.org/10.29001/2073-8552_2024-39-4-171-179
10. Liu W. Higher efficacy and reduced adverse reactions in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by using pegylated liposomal doxorubicin compared with pirarubicin / W.Liu, W.Chen, X/Zhang [et al.] // *Sci Rep.* – 2021 Jan 8; 11(1), p. 199. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80415-w>
11. Андреев Д.А., Балакин Е.И., Самойлов А.С., Роль доксорубина в формировании кардиотоксичности – общепринятое утверждение // – Москва: Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024; №1. – с. 190-199. doi: <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1508>
12. Балыкова Л.А. Эффективность липосомального доксорубина гидрохлорида в комбинации с циклофосфаном в лечении рака молочной железы в эксперименте. / Л.А.Балыкова, В.И.Инчина, Т.В.Тарасова [и др.] // – Москва: Исследования и практика в медицине. – 2021, №4, – с. 23-32. doi: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-2>.
13. Выхристюк Ю.В., Профилактика развития рака молочной железы / Ю.В.Выхристюк, Г.Е.Ройтберг, Ж.В.Дорош [и др.] // – Ростов-на-Дону: Южно-Российский онкологический журнал – 2021; №1. – с. 50–56. doi: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>
14. Лапин К.Н., Рыжков И.А., Захарова Н.М. Влияние циклофосфида на репродуктивную систему крыс-самцов // – Москва: Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020, №11. с. 16-19.
15. Ghignatti P.V. Cardioprotective effects of exercise training on doxorubicin-induced cardiomyopathy: a systematic review with meta-analysis of preclinical studies / P.V.Ghignatti, L.J.Nogueira A.M.Lehnen [et al.] // *Sci Rep.* – 2021 Mar 18; 11(1): – p. 6330. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83877-8>
16. Директива 2010/63/ EU европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. СПб., – 2012. – 48 с.
17. Munyangango E.M. Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid / E.M.Munyangango, C.Le Roux-Villet, S.Doan [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2013; 168: – p. 381-390
18. Podyacheva E.Y. Analysis of Models of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Rats and Mice. A Modern View From the Perspective of the Pathophysiologist and the Clinician / E.Y.Podyacheva, E.A.Kushnareva, A.A.Karpov [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2021. 12. – p. 670479. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670479>.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЦИКЛОФОСФАМИДА И ДОКСОРУБИЦИНА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ САМОК БЕЛЫХ КРЫС

Хейбатова Милана Фаиг кызы

Азербайджанский Медицинский Университет. Кафедра Фармакологии.
Баку, Азербайджан

В статье отражены наблюдения резких различий в наступлении, течении и характере беременности, а также характере родов, по сравнению с показателями контрольной группы, на фоне введения циклофосфамида и доксорубицина по отдельности и совместно, в зависимости от дозы, в течение одной недели. Относительно численности и анатомических показателей потомства самок на фоне повторного введения дозы 10 мг/кг циклофосфамида установлено, что количество родившихся потомков статистически достоверно снизилось на 83,4% по сравнению с показателями контрольной группы, количество живорожденных потомков составило 4, а количество мертворожденных – 6. При учете гендерной разницы установлено, что из 10 родившихся потомков 3 были самцами и 7 самками.

Серьезные регрессии наблюдались в качественных показателях новорожденного потомства. Беременности не наблюдалось ни у одной крысы на фоне введения циклофосфамида в дозе 20 мг/кг. На фоне введения самкам крыс доксорубицина в дозе 2,5 мг/кг количество родившихся детенышей статистически значимо снизилось на 80% и составило 12. Показано, что 5 из родившихся детенышей были живы, а 7 мертворожденных. Из них 3 (25%) были самцами и 9 (75%) самками. На фоне введения самкам крыс доксорубицина в дозе 5 мг/кг в течение 1 недели у забеременевших крыс родилось на 93,4% меньше потомства по сравнению с контрольной группой, то есть 4 детеныша. Среди родившихся детенышей не наблюдалось живорождений, все детеныши были мертворожденными. Из этих детенышей один был самцом, а 3 – самками. При совместном применении циклофосфамида и доксорубицина в течение недели в дозозависимом порядке у самок крыс беременность не наступила. Так, циклофосфамид в дозе 10 мг/кг и доксорубицин в обеих дозах оказали отрицательное влияние на пренатальные и постнатальные показатели у беременных крыс по сравнению с показателями контрольной группы. При введении циклофосфамида в дозе 20 мг/кг и циклофосфамида и доксорубицина в дозозависимой степени наступление беременности у подопытных животных не наблюдалось. Считаем что, это также связано с цитотоксическим действием этих препаратов.

Ключевые слова: *циклофосфамид, доксорубицин, беременность, аномалия, живорождение*

SUMMARY

STUDY OF THE INFLUENCE OF CYCLOPHOSPHAMIDE AND DOXORUBICIN ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION OF FEMALE WHITE RATS

Heybatova Milana Faig

Azerbaijan Medical University. Department of Pharmacology.
Baku, Azerbaijan

The article reflects observations of sharp differences in the onset, course, course and nature of pregnancy, as well as the nature of labor, compared with the indicators of the control group, against the background of the introduction of cyclophosphamide and doxorubicin separately and together, depending on the dose, for one week. Regarding the number and anatomical parameters of the offspring of females after repeated administration of 10 mg/kg cyclophosphamide, it was found that the number of born offspring statistically significantly decreased by 83.4% compared to the control group parameters, the number of live-born offspring was 4, and the number of stillborn was 6. Taking into account the gender difference, it was found that out of 10 born offspring, 3 were males and 7 were females. Serious regressions were observed in the qualitative parameters of the newborn offspring. Pregnancy was not observed in any rat after administration of 20 mg/kg

cyclophosphamide. After administration of 2.5 mg/kg doxorubicin to female rats, the number of born pups statistically significantly decreased by 80% and was 12. It was shown that 5 of the born pups were alive, and 7 were stillborn. Of these, 3 (25%) were males and 9 (75%) were females. When female rats were given doxorubicin at a dose of 5 mg/kg for 1 week, pregnant rats gave birth to 93.4% fewer offspring than the control group, i.e. 4 pups. No live births were observed among the born pups; all pups were stillborn. Of these pups, one was male and 3 were females. We observed that pregnancy did not occur in female rats given cyclophosphamide and doxorubicin together for a week in a dose-dependent manner. Thus, cyclophosphamide at a dose of 10 mg/kg and doxorubicin at both doses had a negative effect on prenatal and postnatal indices in pregnant rats compared to the indices in the control group. When cyclophosphamide was administered at a dose of 20 mg/kg and cyclophosphamide and doxorubicin in a dose-dependent manner, pregnancy was not observed in experimental animals. We believe that this is also due to the cytotoxic effect of these drugs.

Key words: *cyclophosphamide, doxorubicin, pregnancy, anomaly, live birth*